



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Imuno-alergologia

Revisão sistemática:

Beta-bloqueantes e asma

Mariana Monte Rocha Baltazar Coelho

Orientado por:

Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira

Julho 2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Imuno-alergologia

Revisão sistemática:

Beta-bloqueantes e asma

Mariana Monte Rocha Baltazar Coelho

Orientado por:

Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira

Resumo

Introdução: Os doentes asmáticos têm por vezes outras patologias concomitantes para as quais é necessário o uso de beta-bloqueantes. Tendo em conta que a terapêutica com estes fármacos é transversal a diversas doenças e sendo fármacos bastante usados na prática clínica, torna-se importante esclarecer possíveis contraindicações ao seu uso nos indivíduos com asma.

Objetivo: Avaliar os efeitos que a administração de beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos podem ter em doentes asmáticos no que diz respeito a: alterações nas provas de função respiratória; exacerbações agudas da doença e sua sintomatologia associada; frequência de uso de medicação de alívio; necessidade de recorrer a um serviço de urgência e frequência de internamentos relacionados com efeitos adversos da toma do fármaco.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo sido utilizada a base de dados eletrónica PubMed. A expressão de busca utilizada foi “Asthma and Beta-blockers”.

Resultados: A pesquisa inicial levou à obtenção de uma amostra de 151 artigos, dos quais 49 foram selecionados pela leitura do título e resumo. Destes, depois de ler na íntegra e da aplicação dos critérios de inclusão, foram escolhidos 30 artigos. O atenolol e o propranolol foram os beta-bloqueantes mais estudados. Dois ensaios clínicos randomizados e um coorte abordaram beta-bloqueantes oculares tópicos; 22 ensaios clínicos randomizados e 5 coortes estudaram beta-bloqueantes orais ou IV.

Conclusões: Os doentes com asma ligeira a moderada poderão, se indicado, pela existência de outras patologias, ser medicados com beta-bloqueante, sempre com vigilância apertada do doente, especialmente nas fases iniciais desta terapêutica. Não se verificou que os beta-bloqueantes cardioseletivos sejam claramente mais seguros que os não seletivos, pelo que terão de ter os mesmos cuidados na sua utilização em asmáticos. Os beta-bloqueantes tópicos oculares podem ter efeitos prejudiciais nos asmáticos reduzindo o FEV1 e causando exacerbações de asma. Ainda não existem dados suficientes para recomendar o uso de beta-bloqueantes para o tratamento da asma.

Palavras-chave – Asma, beta-bloqueante, FEV1, broncoconstrição, sibilância. O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Background: Asthmatic patients may have some conditions for which the use of beta-blockers is required. Therapy with these drugs is used in several diseases and it is widely used in clinical practice. This means that it is important to clarify possible contraindications to its use in subjects with asthma.

Objectives: Evaluating the effects of cardioselective and non-selective beta-blockers in asthmatic patients: changes in the pulmonary function tests; acute exacerbations of the disease and its symptomatology; frequency that they need to use rescue drugs; the need to use an emergency department and frequency of hospitalizations related to the adverse effects caused by this drugs.

Methods: This systematic review included articles searched in PubMed electronic database. The search term used was "Asthma and Beta-blockers".

Results: There were 151 articles identified, from which 49 were selected after reading the titles and abstracts. Of these, after reading the complete article and applying the inclusion criteria, 30 articles were selected. Atenolol and propranolol were the most frequently studied beta-blockers. Two randomized clinical trials and one cohort were about topical beta-blockers; 22 randomized clinical trials studied oral or intravenous beta-blockers. 5 cohorts were also discussed.

Conclusion: Beta-blockers in mild to moderate asthma can be used but always with monitoring of pulmonary function and symptoms of the patient. We could not demonstrate a preference for drug selectivity. Topical ocular beta blockers in asthma can have detrimental effects by reducing FEV1 and increasing asthma exacerbations. We cannot recommend the use of beta-blockers as a treatment for asthma since we still have few studies on this topic.

Key-words: Asthma, beta-blocker, FEV1, bronchoconstriction, wheezing.

Índice

| | |
|-------------------|----|
| Resumo | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| Introdução..... | 6 |
| Métodos..... | 7 |
| Resultados..... | 9 |
| Discussão..... | 16 |
| Bibliografia..... | 22 |
| Anexos..... | 28 |

Introdução

Os beta-bloqueantes são utilizados em diversas patologias como a angina, enfarte agudo de miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, arritmias e tirotoxicose bem como para reduzir complicações no período perioperatório¹. Os asmáticos podem apresentar estas condições concomitantemente à sua asma o que levanta a questão de usar ou não um beta-bloqueante nestes doentes e que características o mesmo deve possuir para que não sejam induzidos efeitos respiratórios adversos.

Estes fármacos apresentam diversas propriedades individuais: a seletividade ou não para o adrenoreceptor beta 1, atividade agonista parcial ou simpaticomimética intrínseca e ações vasodilatadoras tanto pelo bloqueio dos adrenoreceptores vasculares alfa como pela libertação de óxido nítrico^{2,3}.

As recomendações para o seu uso na asma foram variando ao longo dos anos, sendo que em 2004 as Guidelines da European Society of Cardiology³ (ESC) apresentavam a asma como uma contraindicação para o uso de qualquer tipo de beta-bloqueantes, devido ao aumento da resistência nas vias aéreas que podia por em risco a vida. Referiam ainda que estas contraindicações podiam ser relativas em doentes em que o benefício da terapia podia suplantar os riscos dos efeitos secundários. Já nas de 2016, também da ESC⁴, é mencionado que quando um beta-bloqueante cardioseletivo é indicado, a asma não é necessariamente uma contraindicação mas a prescrição desse fármaco deve ser vigiada e acompanhada pelo profissional de saúde.

É neste contexto, e pela necessidade de reunir os dados presentes na literatura que definam particularidades no uso de beta-bloqueantes nestes doentes, que surgiu a presente revisão sistemática cujo objetivo é avaliar os efeitos que a administração de beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos tanto por via oral, intravenosa ou tópica ocular podem ter em doentes asmáticos no que diz respeito a alterações da função pulmonar, exacerbações da doença e sintomatologia associada, frequência de uso de medicação de alívio, recurso a serviço de urgência e frequência de internamentos relacionados com a toma do fármaco.

Métodos

Esta revisão sistemática foi construída tendo por base a recomendação PRISMA⁵.

Critérios de seleção de estudos:

Para a elaboração da questão de investigação, definição dos critérios de inclusão e de exclusão foram definidas as características do estudo usando a estratégia PICOS:

P: Participantes – Indivíduos adultos (mais de 18 anos) com diagnóstico de asma.

I: Intervenção – Exposição a beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos, com doses únicas, múltiplas ou contínuas, e administração IV, oral ou tópica.

C: Comparador – Comparações entre resultados das variáveis dos estudos.

O: Resultados – Alterações na função pulmonar avaliadas nas provas de função respiratória, sibilância ou sintomas de exacerbação da asma, número de idas à urgência, frequência de internamentos hospitalares e uso de terapêutica de alívio.

S: Estudos – Estudos cruzados, controlados por placebo, randomizados e cegos e estudos coorte.

Os estudos deveriam ter os métodos utilizados explícitos e com uma amostra de doentes asmáticos adultos (18 anos ou mais). Para além disto estabeleceu-se como critério de inclusão o intervalo de tempo entre 1981 e 2017 para a pesquisa bem como a disponibilidade dos textos na sua versão completa.

Métodos de pesquisa:

A revisão de literatura realizou-se entre Fevereiro de 2017 a Setembro de 2017.

A pesquisa foi feita no idioma inglês no motor de busca do Pubmed.

A expressão de busca utilizada foi “asthma and beta-blockers”.

Seleção dos estudos:

Primeiramente foram analisados os títulos e *abstracts* dos artigos encontrados que iam de encontro aos critérios de seleção estabelecidos. De seguida, após se obter a versão completa dos artigos selecionados na primeira fase de pesquisa procedeu-se à sua leitura na íntegra de modo a incluir realmente os que seguiam os critérios de inclusão.

Procedimento de recolha de dados:

Os dados dos estudos selecionados foram trabalhados de modo a poder obter o tema do estudo, o tipo de estudo, a duração do estudo, as características da amostra estudada (dimensão e idade dos participantes, bem como algumas características particulares dos mesmos), as intervenções realizadas, os resultados medidos e as evidências do estudo.

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos:

Foram incluídos apenas estudos que apresentassem os critérios de inclusão de forma explícita, se tivessem uma boa descrição relativamente à amostra tratada bem como do tipo de estudo e ainda que revelassem uma boa descrição da metodologia usada.

Resultados

A. Seleção dos estudos:

A amostra potencial era constituída por 151 artigos todos eles resultado da pesquisa no *Pubmed*. A leitura e análise dos títulos e *abstracts* permitiram excluir parte destes artigos por não cumprirem os critérios de inclusão. Assim, selecionaram-se 49 artigos que pareciam poder incluir-se nos critérios previamente definidos.

Desta amostra apenas se conseguiu obter a versão completa de 42 artigos.

Após a leitura das versões completas de cada artigo foram retirados 4 destes 42 artigos por não cumprirem os critérios de inclusão, sendo que um deles seria um estudo dirigido a um fármaco agonista recetor beta adrenérgico e não um beta-bloqueante e os 3 restantes eram casos clínicos, não correspondendo ao tipo de estudo pretendido nos critérios de inclusão. Assim sendo, restaram 38 artigos.

Excluíram-se ainda 8 artigos por diversas razões mencionadas em baixo, obtendo-se assim 30 artigos finais para este estudo (Fig.1). As principais características e resultados de cada estudo encontram-se sumarizadas na Tabela 1.⁶⁻³⁵

- 2014: *Beta-adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam study*³⁶ (A população do estudo é doentes com DPOC e síndromes obstrutivos e não doentes asmáticos como é pretendido);
- 2012: *In vitro response of tracheal smooth muscle from hyperresponsive guinea pigs to celiprolol*³⁷ (O estudo é *in vitro* e em porquinhos-da-índia);
- 2012: *Sensitivity of impulse oscillometry and spirometry in beta-blocker induced bronchoconstriction and beta-agonist broncodilatation in asthma*³⁸ (O objetivo do estudo é diferente do que se pretende: “comparar a sensibilidade da IOS e espirometria em avaliar a broncoconstrição”);
- 2010: *Think the impossible: beta-blockers for treating asthma*³⁹ (É uma revisão de literatura);
- 2009: *β blockers for asthma: a double-edged sword*⁴⁰ (É uma revisão de literatura);
- 2007: *Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model*⁴¹ (É usado um modelo de asma murino);

- 2006: *Traqueal responsiveness to both isoprenaline and beta2-adrenoreceptor blockade by propranolol in cigarette smoke exposed and sensitized guinea pigs* (Estudo em porquinhos-da-índia e não em humanos)⁴²;
- 1995: *Effects of propranolol inhalation on the diurnal increase in FEV1 and on propranolol airways responsiveness in atopic subjects with asthma*⁴³ (O modo de administração do fármaco é diferente do pretendido: “avaliam os efeitos da inalação repetida de propranolol na hiperreatividade das vias aéreas”);

Dos 30 artigos finais, identificaram-se 6 estudos coorte (de tipo observacional sem intervenção) e 24 ensaios clínicos randomizados. Destes 30 estudos, 3 avaliaram os efeitos de beta-bloqueantes administrados por via tópica ocular.

B. Características dos estudos e *outcomes* avaliados:

A idade média de todos os participantes dos estudos incluídos foi de 43,5.

A tabela 2 representa os beta-bloqueantes estudados e o número de estudos em que foram incluídos, sendo o atenolol e o propranolol os beta-bloqueantes mais frequentemente estudados.

Relativamente aos *outcomes* avaliados em cada estudo, 25 artigos incluíram valores das provas de função pulmonar, dos quais os parâmetros mais frequentemente estudados foram: FEV1, em 24 estudos, FVC, em 11 estudos, PEFr, em 10 estudos e o sGaw em 4 estudos. Outros *outcomes* avaliados foram: medicação de alívio para a exacerbação da asma (5 artigos), presença de sibilância (2 artigos), idas ao serviço de urgência (2 artigos), frequência de internamentos hospitalares (3 artigos) e mortalidade (2 artigos).

Por fim foram ainda analisados outros parâmetros apenas num único estudo cada: frequência de exacerbações de asma, questionário de controlo de asma, a taxa de reinternamento em 6 meses, avaliação analítica de hemograma, função urinária e bioquímica, curvas dose-resposta de fármacos, *scores* de sintomatologia e quantificação dos dias sem exacerbações de asma.

C. Tipos e resultados dos estudos (Tabela 1):

C. 1) Ensaio clínicos randomizados:

Foram identificados 22 ensaios clínicos randomizados, 8 dos quais^{7,17,18,20,28,31,33,34} avaliaram a exposição a ambos os tipos de beta-bloqueantes; 5 avaliaram apenas a exposição a não seletivos^{11,15,26,30,35} e 9 apenas a cardioseletivos.^{14,19,22,23,24,25,27,29,32}

A tabela 3 representa o tipo de administração das doses e a seletividade do beta-bloqueante estudado e o número de estudos correspondentes.

C. 1.1) Ensaaios que incluíram avaliação de doses únicas:

7,14,15,17,18,19,20,22,23,24,25,26,27,29,30,31,32,33,34,35

Foram analisados um total de 273 doentes com idade média de 39,8 anos. Todos os ensaios com doses únicas apenas avaliaram como *outcome* as provas de função respiratória, sendo o FEV1 o parâmetro mais frequentemente estudado.

C. 1.1.1) Doses únicas de beta- bloqueantes cardioseletivos:

Nos 16 ensaios^{7,14,17,18,19,20,22,23,24,25,27,29,31,32,33,34} em que foram analisadas doses únicas de beta-bloqueantes cardioseletivos houve 28 exposições a diferentes fármacos, das quais 15 (53,6%) mostraram uma diminuição do FEV1 estatisticamente significativa relativamente ao seu valor inicial e 12 das 28 exposições (42,9%) revelaram alterações semelhantes às do placebo. Apenas 1 das exposições (3,6%) (celiprolol 400 mg), se associou a um aumento do FEV1 considerado estatisticamente significativo. Nos ensaios que apresentaram diminuição do FEV1, constatou-se um decréscimo deste valor entre 0,1% (valor mínimo) e 15,9% (valor máximo) e entre 0,025 l (valor mínimo) e 1,07 l (valor máximo). A média ponderada de diminuição do FEV1 foi de 8,24% e 0,24 l.

C. 1.1.2) Doses únicas de beta-bloqueantes não seletivos:

Nos 11 ensaios^{7,15,17,18,20,26,30,31,33,34,35} em que foram analisadas doses únicas de beta-bloqueantes não seletivos houve 17 exposições a diferentes fármacos, das quais 6 (35,3%) revelaram uma diminuição estatisticamente significativa do FEV1 em relação aos valores no início do estudo e 9 exposições (52,9%) não revelaram alterações significativas. As outras 2 exposições (11,8%) ocorreram num ensaio³⁰ que não avaliou o FEV1 mas outros parâmetros. Nos ensaios que apresentaram diminuição do FEV1 constatou-se uma redução deste valor entre 1,5% (valor mínimo) e 17% (valor máximo) e entre de 0,01 l (valor mínimo) e 0,26 l (valor máximo). A média ponderada de diminuição do FEV1 foi de 6,71% e 0,09 l.

C. 1.2) Ensaaios com doses múltiplas^{22,28} (administradas sucessivamente em intervalos de tempo definidos, em 1 ou 2 dias de estudo):

Nestes 2 ensaios foram seguidos apenas 10 doentes, com uma média de 41,5 anos de idade. Num dos ensaios²², a primeira fase do estudo incluiu apenas dois doentes e testou

a administração de doses sucessivamente maiores do beta-bloqueante cardioseletivo ICI 141,292 (25, 50, 100 e 200 mg), em intervalos de 2 horas, durante 1 dia. Verificou-se, com a dose máxima de 200 mg, uma diminuição do FEV1 de 9% num dos doentes e de 4% no outro. O segundo ensaio²⁸, com 8 doentes, revelou a ocorrência de sibilância em 4 doentes, que se seguiu à toma de doses de 10, 17,5 e 45 mg de propranolol e de 37,5 mg de metoprolol. Os restantes 4 doentes toleraram todas as doses cumulativas administradas.

C. 1.3) Ensaio com doses contínuas^{7,11,19,26,32} (administradas cronicamente ao longo do tempo):

Nos 5 ensaios clínicos, com duração variável de 3 a 12 semanas, foram incluídos um total de 93 doentes com idade média de 47,1 anos. Os ensaios com doses contínuas avaliaram não só provas de função respiratória como também o recurso a medicação de alívio, *scores* de sintomas e presença de sibilância avaliando assim também o controlo da asma nos doentes.

C. 1.3.1) Doses contínuas de beta-bloqueantes cardioseletivos^{7,19,32}:

Dois ensaios^{7,19}, com um total de 28 doentes, não apresentaram alterações no controlo da asma. No entanto, um outro³² com 14 doentes, mostrou, em comparação com placebo, valores significativamente diferentes da frequência de exacerbações de asma (298 vs 272) e episódios de sibilância (74 vs 60), menor número de dias livres de doença (199 vs 217) e alterações nos valores do *peak flow* tanto dos matinais como da tarde (325,5 vs 341,9 e 335,5 vs 341,9 respetivamente) com o metoprolol. Quanto aos valores de FEV1 não se verificaram quaisquer alterações estatisticamente significativas tanto com o atenolol como com o metoprolol.

C.1.3.2) Doses contínuas de beta-bloqueantes não seletivos^{7,11,26}

A exposição ao propranolol em associação com tiotrópio⁷, avaliada em 16 doentes, não revelou qualquer alteração no controlo asma e não apresentou diferenças significativas no FEV1 relativamente aos seus valores iniciais. Um outro ensaio²⁶, com 41 doentes avaliando a exposição ao labetalol, também não revelou diferenças estatisticamente significativas no FEV1 ao longo das 3 semanas de estudo.

Apenas um ensaio¹¹ com 10 doentes, mostrou uma diminuição estatisticamente significativa do FEV1, da ordem dos 5% com a dose escalada de nadolol embora não

tenham ocorrido mudanças significativas no controlo da asma, PEFr ou uso de medicação de alívio.

C. 2) Estudos coorte: ^{6,8,10,12,13} (estudos de tipo observacionais sem intervenção)

Os 5 estudos com duração entre 8 meses a 11 anos envolveram doentes com idade média de 61 anos e englobaram um total de 48796 doentes. Dois estudos^{12,13} englobaram doentes com asma e/ou DPOC. Os restantes 3 estudos^{6,8,10} avaliaram exclusivamente doentes asmáticos.

Foram avaliados mais frequentemente outros *outcomes* que não as provas de função respiratória, como a presença de sibilos na auscultação¹⁰, mortalidade num ano¹³, readmissões hospitalares em 6 meses¹³ ou exacerbações moderadas e/ou graves^{6,8,12}, sendo a prescrição de corticóides orais e idas à urgência englobados no grupo de exacerbações moderadas e os internamentos e morte pela doença no grupo de exacerbações graves.

C. 2.1) Beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos analisados isoladamente:^{6,10,12}

Num dos estudos⁶, com 35502 doentes com asma e doença cardiovascular, os beta-bloqueantes cardioseletivos não levaram a risco significativo de exacerbações de asma moderadas (IRR 0,97, 95% IC 0,85-1,11, p=0,658) ou graves (IRR 0,87, 95% IC 0,57-1,35, p=0,540) independentemente da dose ou duração do uso e os beta-bloqueantes não-seletivos aumentam o risco de exacerbação moderada da asma mesmo quando iniciados com doses médias a baixas (IRR 5,16, 95% IC 1,83-14,54, p=0,002) ou de exacerbação tanto moderada (IRR 2,67, 95% IC 1,08-6,62, p=0,034) como grave (IRR 12,11, 95% IC 1,02-144,11, p=0,048) quando usados cronicamente em altas doses.

Um outro estudo¹⁰ com esmolol e landiolol, que incluiu 60 doentes, mostrou que estes fármacos podem ser usados com segurança no perioperatório de doentes com hiperreatividade das vias aéreas (não ocorreu diferença significativa na incidência de sibilância durante a indução da anestesia, a qual ocorreu em 5 doentes do grupo controlo, 6 do grupo esmolol e 4 do grupo landiolol).

Contudo, num outro estudo, que envolveu 11592 doentes com asma e/ou DPOC¹², verificou-se aumento de internamentos e idas à urgência quer com os beta-bloqueantes cardioseletivos (risco relativo combinado de 1,34, 95% IC 1,16-1,55) quer com os não seletivos (risco relativo combinado 1,34, 95% IC 1,04 -1,74).

C.2.3) Beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos avaliados agrupadamente: ^{8,13}

Um estudo⁸, com 1527 doentes, que tinha como objetivo determinar a possível associação de uma nova prescrição de beta-bloqueante oral com exacerbações graves de asma, não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa na proporção de doentes a quem foram prescritos corticóides orais nas semanas que se seguiram à nova prescrição de beta-bloqueante, relativamente ao número de doentes a quem tinham sido prescritos corticóides orais de alívio antes do início do estudo: os corticóides orais foram prescritos a 0,8% dos doentes nas primeiras duas semanas (IRR 0,87, 95% IC 0,25-2,99); 0,8% nas segundas duas semanas (IRR 0,89, 95% IC 0,26-2,97) e 0,8% nas semanas 4-8 (IRR 0,80, 95% IC 0,39-1,64).

O outro estudo¹³, com 115 doentes, que avaliou num mesmo grupo doentes com DPOC ou asma pós enfarte agudo de miocárdio, que teriam iniciado por este motivo terapêutica com beta-bloqueantes, analisou a mortalidade num ano e a frequência de readmissões hospitalares em 6 meses por exacerbação de DPOC ou asma. O uso de beta-bloqueantes em doentes com DPOC ou asma de gravidade ligeira foi associado a um decréscimo da mortalidade num ano (RR= 0.88, 95% IC 0.69 - 1.14) semelhante aos indivíduos sem doença pulmonar. Não houve qualquer aumento significativo da frequência de readmissões hospitalares por asma ou DPOC tanto para doentes com doença de gravidade ligeira (RR= 0.75, 95% IC 0.49-1.16) como grave (RR= 0.76, 95% IC 0.51-1.16), comparativamente também aos indivíduos sem doença pulmonar.

Um outro aspeto da terapêutica beta-bloqueante prende-se com a utilização destes fármacos por via tópica ocular para o tratamento do glaucoma. Relativamente a este tema, foram incluídos 3 estudos referentes ao uso de beta-bloqueantes oculares tópicos em doentes asmáticos: um coorte⁹ e dois ensaios clínicos randomizados duplo-cegos^{16,21}.

O coorte⁹, com 693 doentes, que avaliou os agentes timolol (não seletivo) e betaxolol (cardioseletivo) em doentes com asma e DPOC estudados num grupo conjunto, concluiu, que em relação a outros fármacos não beta-bloqueantes no tratamento crónico tópico anti-glaucoma, tanto o timolol como o betaxolol aumentaram os dias de internamentos hospitalares (em 20,7 dias e 23,1 dias, respetivamente, por 100 anos de tratamento anti-glaucoma) e a frequência de idas ao serviço de urgência (em 6,1 e 7,3 idas respetivamente por 100 anos de terapêutica).

Um dos ensaios clínicos randomizado¹⁶ estudou a administração de altas concentrações de BPPA (butilamino-fenoxi-propanol-acetato, um beta-bloqueante tópico oculo-seletivo usado para reduzir a pressão intraocular), timolol e placebo em 12 doentes asmáticos com pressão intraocular normal. Ocorreram reduções dose dependentes no FEV1 (média de 23,33%) e no sGaw (média de 55,41%) bem como sintomas respiratórios adversos em todos os doentes (taquipneia, dispneia e/ou tosse) com o uso de timolol mas não ocorreram tais alterações com o BPPA sugerindo-se assim que este agente poderá ter maior margem de segurança em relação ao timolol.

O outro ensaio clínico randomizado²¹ envolveu 10 doentes que tinham broncoconstrição com gotas oculares de timolol e testou a exposição a gotas oculares de L-414,465 (R-enantiómero do timolol), o qual também mostrou reduzir de forma dose dependente o sGaw e FEV1, embora quatro vezes menos que o timolol. Apesar desta diferença os autores concluem que o L-414,465 não tem maior margem de segurança que o timolol e não tem portanto maior vantagem no seu uso clínico.

Discussão

A ideia original de que os beta-bloqueantes poderiam ter efeitos adversos pulmonares foi baseada em casos clínicos que descreviam doentes que tinham broncoconstrição aguda precipitada por altas doses de beta-bloqueantes não seletivos, o que se relacionava com o seu bloqueio nos recetores beta 2 no músculo liso brônquico^{44,45,46,47}.

Quanto aos beta-bloqueantes não seletivos, resultados de 16 ensaios⁴⁸ anteriores a 2002, mostraram que o uso regular de beta-bloqueantes não seletivos comparado com placebo associava-se a diminuição de 13,5 % no FEV1, não se tendo contudo verificado nenhum aumento significativo nos sintomas ou no uso de inaladores de alívio. Neste estudo⁴⁸, verificou-se ainda um decréscimo de 22,5% na resposta broncodilatadora ao agonista beta 2 sendo que este facto poderia ser visto como um maior risco de efeito adverso clinicamente significativo durante uma exacerbação da asma.

Em 2014, uma revisão sistemática com meta-análise⁵⁰, que apenas avaliava o efeito da exposição aguda a beta-bloqueantes, demonstra que o beta bloqueio agudo não seletivo nas doses dadas causava diminuições não significativas no FEV1, aumento significativo nos sintomas e marcada redução de resposta ao agonista beta 2 inalado.

Em 2014 Morales et al⁵¹ recomenda que sejam evitados os beta-bloqueantes não seletivos porque apesar de alguns doentes com asma conseguirem tolerar a sua exposição aguda, o risco é maior e a terapêutica de alívio é menos efetiva, sugerindo que o seu risco provavelmente pesa mais que os seus eventuais benefícios.

Na nossa revisão sistemática, constatou-se que os beta-bloqueantes não-seletivos em doses únicas causaram reduções do FEV1 estatisticamente significativas em 40% das 15 exposições totais, com uma diminuição média de 6,71% e 0,09 l. Em relação às doses contínuas, apenas 1 dos 3 ensaios considerados revelou diminuições significativas no FEV 1 que ainda assim foram reduções ligeiras (5%) e nenhum dos ensaios mostrou aterações no controlo da asma. Contudo, as 2 coortes revelaram resultados desfavoráveis ao uso dos beta-bloqueantes não seletivos, mostrando que estes fármacos podem aumentar o risco de exacerbação de asma tanto moderada como grave.

Relativamente aos beta-bloqueantes cardioseletivos, numa meta-análise⁴⁸ realizada em 2002 foi estudado o efeito destes fármacos em doentes com asma ou DPOC com uma componente obstrutiva reversível. O estudo avaliou beta-bloqueantes administrados tanto

em dose única como num período de 3 dias a 4 semanas. Dos 80 ensaios incluídos, nenhum demonstrou um aumento nos sintomas respiratórios para os beta-bloqueantes cardioseletivos comparado com placebo ou com os valores iniciais. Foi relatado que os beta-bloqueantes cardioseletivos sem atividade simpaticomimética intrínseca apenas apresentavam um decréscimo mínimo no FEV1, associado à primeira dose, e que se atenuou ao longo de poucos dias a semanas. A resposta broncodilatadora ao agonista beta 2 permaneceu inalterada apesar do tratamento contínuo com o beta-bloqueante. Os autores concluíram que os beta-bloqueantes cardioseletivos podem ser utilizados nos doentes com doença reativa das vias aéreas.

Em 2003, uma revisão⁴⁹ sobre a segurança dos beta-bloqueantes nos doentes com insuficiência cardíaca e doença obstrutiva das vias aéreas concomitante, concluiu que, tal como ocorreu na insuficiência cardíaca em que houve inversão de paradigma, passando os beta-bloqueantes de contraindicados a indicados, os beta-bloqueantes cardioseletivos na asma poderão apresentar-se como um modo de tratamento das doenças obstrutivas das vias aéreas. Os resultados demonstraram que os beta-bloqueantes cardioseletivos não se associaram com aumento dos sintomas respiratórios ou uso de inalador de alívio em doentes com DPOC ou doença reativa das vias aéreas e responderam aos broncodilatadores quando comparado com placebo.

Em 2011, uma meta-análise da Cochrane Library¹, extraiu informações de 29 ensaios randomizados, controlados por placebo relativamente ao uso de beta-bloqueantes cardioseletivos em doentes com doença das vias aéreas com reversibilidade. Os resultados mostraram que, comparado com placebo, a primeira dose do tratamento ativo produziu um pequeno decréscimo no FEV1 que não foi associado a efeitos respiratórios adversos. Depois de tratamento continuado por alguns dias a semanas não houve diferença no FEV1, sintomas ou uso de inalador de alívio. Os beta-bloqueantes cardioseletivos dados em dose única ou por tratamento continuado foram associados a um aumento na resposta broncodilatadora a agonistas beta 2, quando comparado com placebo.

Em 2014, uma revisão sistemática com meta-análise⁵⁰, que apenas avaliava o efeito da exposição aguda a beta-bloqueantes cardioseletivos, demonstrou que o beta-bloqueio cardioseletivo agudo nas doses dadas causava diminuições estatisticamente significativas do FEV1 e aumento da frequência dos sintomas embora não estatisticamente significativos. Os achados sugeriam que apesar dos efeitos do beta-bloqueio seletivo agudo serem relativamente pequenos, poderiam ainda assim causar eventos clinicamente

significantes numa minoria de doentes suscetíveis que tinham um tónus colinérgico excessivo. A resposta ao agonista beta 2 depois do beta-bloqueio seletivo teria sido parcialmente atenuada relativamente ao placebo. Este autor aborda também, num editorial⁵¹ desse mesmo ano, o facto dos beta-bloqueantes cardioseletivos poderem desencadear exacerbações em asmáticos se iniciados em doses altas dado que estas doses podem levar a que a cardioseletividade do fármaco possa ser perdida.

Na presente revisão sistemática, constatou-se que a exposição a doses únicas de beta-bloqueantes cardioseletivos levou a diminuições do FEV1 estatisticamente significativas em 53,6% do total das 28 exposições. No entanto, estas reduções do FEV1 foram ligeiras (média de 8,24% e 0,24 l). O reduzido número de estudos que avaliaram doses múltiplas (2 ensaios) e contínuas (2 ensaios) não permitem extrair conclusões válidas pelo risco de viés que poderia advir dessas mesmas conclusões. As coortes, já com um número significativo de doentes, revelaram conclusões variáveis, com um dos estudos referindo que estes fármacos não levaram a um maior risco de exacerbações de asma, outro mostrando segurança do seu uso no perioperatório e por fim um outro mostrando maior risco de exacerbações de asma (idas à urgência e internamentos).

Relativamente ao uso de beta-bloqueantes em doentes com asma e enfarte agudo de miocárdio ou insuficiência cardíaca, os beta-bloqueantes podem ter benefícios que podem eventualmente superar os seus riscos. Um estudo com sobreviventes de enfarte de miocárdio⁵² que incluiu um total de 201752 doentes entre os quais 45633 com asma ou DPOC mostrou uma redução significativa na mortalidade total nos que foram tratados com beta-bloqueantes comparado com aqueles que não tinham sido tratados com estes fármacos. Também se mostrou noutro estudo⁴⁹ que, em indivíduos com hiperreatividade das vias aéreas que desenvolveram tanto enfarte de miocárdio como insuficiência cardíaca, os benefícios conhecidos de começar a terapêutica beta-bloqueante podem superar os seus riscos.

Relativamente aos beta-bloqueantes tópicos oculares, estes fármacos são indicados para o tratamento do glaucoma, reduzindo a pressão intraocular pela diminuição da produção de humor aquoso.⁵³ Uma meta análise recente⁵⁵ mostrou que os beta-bloqueantes não seletivos em administração ocular afetaram significativamente a função pulmonar (ocorreu uma diminuição média do FEV1 de 10,9%) e aumentaram a incidência de exacerbações moderadas com a exposição aguda (IRR 4,83, 95% CI 1,56-14,94).

Em 2017, Kuipers et al⁵⁴ referem que devido ao risco potencial de estes agentes desencadearem broncoconstrição e uma resposta insuficiente à terapia com broncodilatadores durante a exacerbação, o uso de beta-bloqueantes não seletivos tópicos oculares em doentes com asma é contraindicado, conclusão esta que vai de encontro às *guidelines* atuais de doenças pulmonares e glaucoma⁵⁴.

É reconhecido que existe uma falta de estudos referentes a beta-bloqueantes tópicos oculares, sendo que uma explicação plausível para a exposição tópica ser de maior risco que a oral poderá ser pelo facto de ocorrer uma rápida absorção do fármaco para a circulação sistémica, sem haver metabolismo de primeira passagem, e que esta exposição tópica tem efeitos semelhantes à administração IV relativamente à ocupação dos adrenoreceptores beta 2 e efeitos cardiopulmonares.⁵⁰

Na presente revisão sistemática os estudos analisados sugerem que os beta-bloqueantes tópicos oculares usados na prática clínica têm risco de exacerbações graves da asma, aumento de sintomas respiratórios e também reduções no FEV1, havendo contudo novos agentes que se mostram mais seguros (como fármacos mais oculoativos).

Relativamente ao aparente paradoxo do uso de beta-bloqueantes como tratamento da asma, ao longo dos anos foram surgindo estudos que começaram a questionar a contraindicação do uso de beta-bloqueantes na asma, muitos deles criando hipóteses de que até poderiam ser vantajosos como tratamento da asma. Num estudo de 2008, num modelo de asma murino, é sugerido que o tratamento com beta-bloqueantes tanto cardioseletivos como não seletivos, numa dose baixa e dado de forma crónica, pode reduzir a inflamação das vias aéreas⁵⁶. Num outro estudo¹¹, em doentes com asma ligeira, verificou-se que a administração de doses escaladas do beta-bloqueante não seletivo nadolol foi segura, tendo também relatado benefícios a nível da hiperreatividade das vias aéreas com o uso crónico deste agente. Em 2009, Lipworth et al⁵⁷ sugeriram que uma razão para este possível benefício terapêutico de beta-bloqueantes na asma seria a conhecida *upregulation* dos adrenoreceptores beta 2 com doses crónicas de beta-bloqueantes, contrastando assim com a *downregulation* dos mesmos receptores que pode ocorrer com a exposição crónica a agonistas beta 2. Os mesmos autores⁵⁸ discutem a possibilidade de haver benefícios no uso de beta-bloqueantes de forma crónica em asmáticos, ao contrário dos efeitos deletérios de doses agudas e mencionam, em jeito de comparação, que o uso dos beta-bloqueantes na insuficiência cardíaca também foi inicialmente contraindicado devido à diminuição da contratilidade do miocárdio induzida

pela dose aguda (levando a risco de edema pulmonar), tendo sido depois verificado que as doses crónicas produziam efeitos benéficos tanto na mortalidade como na fração de ejeção.

Como limitações desta revisão sistemática é importante referir a heterogeneidade nas intervenções realizadas em cada estudo analisado, cada um com a sua metodologia específica e muitos deles avaliando apenas um tipo em particular de beta-bloqueante e cada um com diferentes doses (desde subterapêuticas a terapêuticas, sendo que as primeiras podem não evidenciar os efeitos reais na administração clínica) e diferentes vias de administração. Outra das limitações deriva do facto de cada um dos estudos apresentar um tempo variável de seguimento dos doentes, desde dias a semanas e anos. A maioria dos estudos incluídos avaliou a exposição aguda ao beta-bloqueio, sendo o número de estudos que avaliaram uma exposição crónica bastante reduzido.

Por outro lado, a maioria dos doentes incluídos nos estudos eram jovens (idade média 43,5) que tinham asma ligeira a moderada, sendo escassos os estudos que avaliaram doentes com asma grave, não sendo pois possível aplicar os resultados a estes doentes. A terapêutica de controlo da asma foi uma variável que diferiu entre os participantes de cada estudo.

Relativamente aos pontos fortes do artigo, a questão a ser respondida tem relevância na prática clínica na medida em que muitas vezes surge a dúvida de prescrever ou não beta-bloqueante e de que tipo ao doente asmático com comorbilidades que têm indicação para esta terapêutica.

O tipo de estudos incluídos, coorte e ensaios clínicos randomizados, por serem considerados de grande validade em termos de evidência clínica, constituiu um fator a favor deste artigo.

Em relação às implicações para a investigação, o facto dos beta bloqueantes não seletivos terem sido anteriormente associados com exacerbações de asma e mesmo a casos de morte, provavelmente levaram a um receio no desenvolvimento de estudos com estes fármacos, especialmente no que diz respeito ao seu uso em doentes com doença mais grave e com o uso de doses mais altas, sendo talvez por este motivo que sejam escassos os estudos existentes com estes agentes.

Sugere-se a continuidade de estudos referentes ao potencial efeito terapêutico dos beta-bloqueantes na asma para um melhor conhecimento da evidência e possível aplicação

futura destes fármacos em doentes asmáticos com o objetivo de tratar a sua doença pulmonar.

Para concluir, os doentes com asma ligeira a moderada poderão, se indicado, ser medicados com beta-bloqueante, sempre com a vigilância do doente e com monitorização da função pulmonar e de sintomatologia que possa surgir de novo particularmente nas fases iniciais do tratamento. Relativamente à cardioseletividade do agente escolhido, não foi possível demonstrar na presente revisão sistemática uma preferência para agentes cardioseletivos ou não seletivos, o número de ensaios e exposições a beta-bloqueantes não seletivos foi bastante menor pelo que não é lícito comparar e concluir sem um possível viés inerente.

Já quanto à interessante perspetiva de os beta-bloqueantes poderem vir a estar indicados como terapêutica da própria asma, os estudos ainda são insuficientes para permitir uma recomendação a este nível.

Em relação à administração de beta-bloqueantes tópicos oculares em asmáticos, na presente revisão chama-se a atenção para o facto de que este tipo de fármacos podem ter efeitos prejudiciais reduzindo o FEV1 e causando exacerbações de asma, havendo contudo novos agentes, mais oculoseletivos, que se revelam com maior margem de segurança que outros.

Bibliografia

1. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease- Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (4):CD002992.
2. Bortolotto, Luiz Aparecido, Consolim-Colombo Fernanda. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertensão*; 2009; 16 (4): 215-22.
3. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(15):1341-62.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339:b2700
6. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of betablockers in people with asthma and cardiovascular disease: population based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15(1):18.
7. Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, Lipworth BJ. Effects of intravenous and oral β -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart*. 2014;100(3):219-23.
8. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C. Prescribing of betaadrenoceptor antagonists in asthma: an observational study. *Thorax* 2011. 66(6):502-7
9. Kaiserman I, Fendyur A, Vinker S. Topical beta-blockers in asthmatic patients- is it safe? *Current Eye Research*. 2009; 34(7):517-22.
10. Yamakage M, Iwasaki S, Jeong SW, Satoh J, Namiki A. Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity. *Heart Lung*. 2009; 38(1):48-55

11. Hanania NA, Singh S, El-Wali R, et al. The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an openlabel pilot study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(1):134-41.
12. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM. Rates of Hospitalizations and Emergency Department Visits in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Taking beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(5):684-90
13. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of Beta-Blocker Therapy After Acute Myocardial Infarction in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(7):1950-6.
14. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the Effects of Single Oral Doses of Nebivolol and Celiprolol on Airways in Patients With Mild Asthma. *Chest.* 2000; 118(5):1322-6.
15. Devereux G, Fishwick K, Aiken TC, Bourke SJ, Hendrick DJ. Adverse effects of a single dose of (+)-sotalol in patients with mild stable asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46(1):79-82.
16. Bauer KG, Brunner-Ferber F, Distlerath LM, et al. Assessment of bronchial effects following topical administration of butylaminophenoxypropanolacetate, an oculoselective -adrenoceptor beta blocker in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34(2):122-9.
17. Pujet JC, Dubreuil C, Fleury B, Provendier O, Abella ML. Effects of celiprolol, a cardioselective betablocker, on respiratory function in asthmatic patients. *Eur Respir J.* 1992; 5(2):196-200.
18. Hedner J, Ullman A, Lemne C, Svedmyr N. Effects of dilevalol, a betaadrenoreceptor antagonist with intrinsic sympathetic activity in asthmatic patient. *Pulm Pharmacol.* 1989;2(3):155-9.
19. Van Zyl AI, Jennings AA, Bateman ED, Opie LH. Comparison of Respiratory Effects of Two Cardioselective Beta-Blockers, Celiprolol and Atenolol, in Asthmatics with Mild to Moderate Hypertension. *Chest.* 1989; 95(1):209-13.
20. Chodosh S, Tuck J, Blasucci DJ. The effects of dilevalol, metoprolol, and placebo on ventilatory function in asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11 (Suppl 2):S18-24.

21. Richards R, Tattersfield AE. Comparison of the airway response to eye drops of timolol and its isomer L714,465 in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 24(4):485-91.
22. Groth S, Tønnesen P, Asted M, Dirksen H, Sørensen PG. Assessment of the relative safety of the beta-blockers ICI 141,292 and atenolol in patients with bronchial asthma. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(6):653-8.
23. Philip-Joet F, Saadjian A, Bruguerolle B, Arnaud A. Comparative study of the respiratory effects of two beta1 selective blocking agents atenolol and bevantolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(1):13-6.
24. Lammers JW, Müller ME, Folgering HT, van Herwaarden CL. A comparative study on the ventilatory and haemodynamic effects of xamoterol and atenolol in asthmatic patient. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22(5):595-602.
25. Doshan HD, Brown R, Applin WJ, Kapoor M, Caruso FS. Effects of high doses of celiprolol in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl 4:S109-11.
26. George RB, Light RW, Hudson LD, Conrad SA, Chetty K, Manocha K, Burford JG. Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with asthma and propranolol sensitivity. *Chest.* 1985; 88(6):815-8.
27. Lammers JW, Folgering HT, van Herwaarden CL. Ventilatory effects of atenolol and bevantolol in asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 38(4):428-33.
28. Clague HW, Ahmad D, Carruthers SG. Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to beta-blockade. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(5):517-23.
29. Lammers JW, Folgering HT, van Herwaarden CL. Ventilatory effects of beta 1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(2):141-5.
30. Patakas D, Argiropoulou V, Louridas G, Tsara V. Beta-blockers in bronchial asthma: effect of propranolol and pindolol on large and small airways. *Thorax.* 1983; 38(2):108-12.
31. Jackson SH, Beevers DG. Comparison of the effects of single doses of atenolol and labetalol on airways obstruction in patients with hypertension and asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 15(5):553-6.

32. Lawrence DS, Sahay JN, Chatterjee SS, Cruickshank JM. Asthma and beta-blockers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1982;22(6):501-9.
33. Ruffin RE, McIntyre EL, Latimer KM, Ward HE, Crockett AJ, Alpers JH. Assessment of betaadrenoreceptor antagonists in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(Suppl 2):325S-335S.
34. Dorow P. Influence of intrinsic sympathomimetic activity (ISA) during betaadrenoceptor blockade in asthmatics. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(Suppl 2):321S-323S.
35. Sue DY, Hansen JE, Wasserman K. Beta-adrenergic blockade with pindolol (LB-46) in mild to moderate asthma. *Chest*. 1981; 80(5):537-42.
36. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HG, Stricker BH. Beta-adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77(1):190-200.
37. Shaukat A, Kazmi S, Shaheen R. In vitro response of tracheal smooth muscle from hyperresponsive guinea pigs to celiprolol. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012; 24(3-4):85-6.
38. Short PM, Williamson PA, Lipworth BJ. Sensitivity of impulse oscillometry and spirometry in beta-blocker induced bronchoconstriction and beta-agonist broncodilatation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(6):412-5.
39. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(2):115-20.
40. Lipworth BJ, Williamson PA. β blockers for asthma: a double-edged sword. *Lancet*. 2009; 373(9658):104-5.
41. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008; 38(3):256-62.
42. Boskabady MH, Kiani S, Aslani MR. Tracheal responsiveness to both isoprenaline and beta2-adrenoreceptor blockade by propranolol in cigarette smoke exposed and sensitized guinea pigs. *Respirology*. 2006; 11(5):572-8.
43. Oosterhoff Y, Koëter GH, Postma DS. Effects of propranolol inhalation on the diurnal increase in FEV1 and on propranolol airways responsiveness in atopic subjects with asthma. *Thorax*. 1995; 50(9):937-40.
44. McNeill RS. Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet*. 1964;2:1101-2.

45. Zaid G, Beall GN. Bronchial response to beta-adrenergic blockade. *N Engl J Med.* 1966;275:580-4.
46. Anderson EG, Calcraft B, Jariwalla AG, Al-Zaibak M. Persistent asthma after treatment with beta-blocking agents. *Br J Dis Chest.* 1979;73:407-8.
47. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. Near-fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane. *Br Med J* 1981;282:548-9.
48. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002 ; 137(9):715-25.
49. Ormiston TM, Salpeter SR. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: Moving from Myth to Evidence-based Practice. *Heart Fail Monit.* 2003;4(2):45-54.
50. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma. *Chest.* 2014;145(4):779-786.
51. Prescriber : Initiating beta-blockers in patients with asthma. Consultado a 04/04/18. Disponível em <https://www.prescriber.co.uk/wp-content/uploads/sites/23/2015/12/Initiating-beta-blockers-in-patients-with-asthma.pdf>
52. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl JMed.* 1998;339:489-97.
53. Arboe B, Ulrik CS. Beta blockers: friend or foe in asthma? *Int J Gen Med.* 2013; 6:549-55
54. Kuipers E, Wensing M, De Smet PAGM, Teichert M. Considerations of prescribers and pharmacists for the use of non-selective β -blockers in asthma and COPD patients: An explorative study. *J Eval Clin Pract.* 2018, 24(2):396-402.
55. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 ;82(3):814-22.
56. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 38(3):256-62.

57. Lipworth BJ, Williamson PA. Beta blockers for asthma: a double-edged sword. *Lancet*. 2009; 373(9658):104-5.
58. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009 12;118(2):115-20.

-----Anexos-----

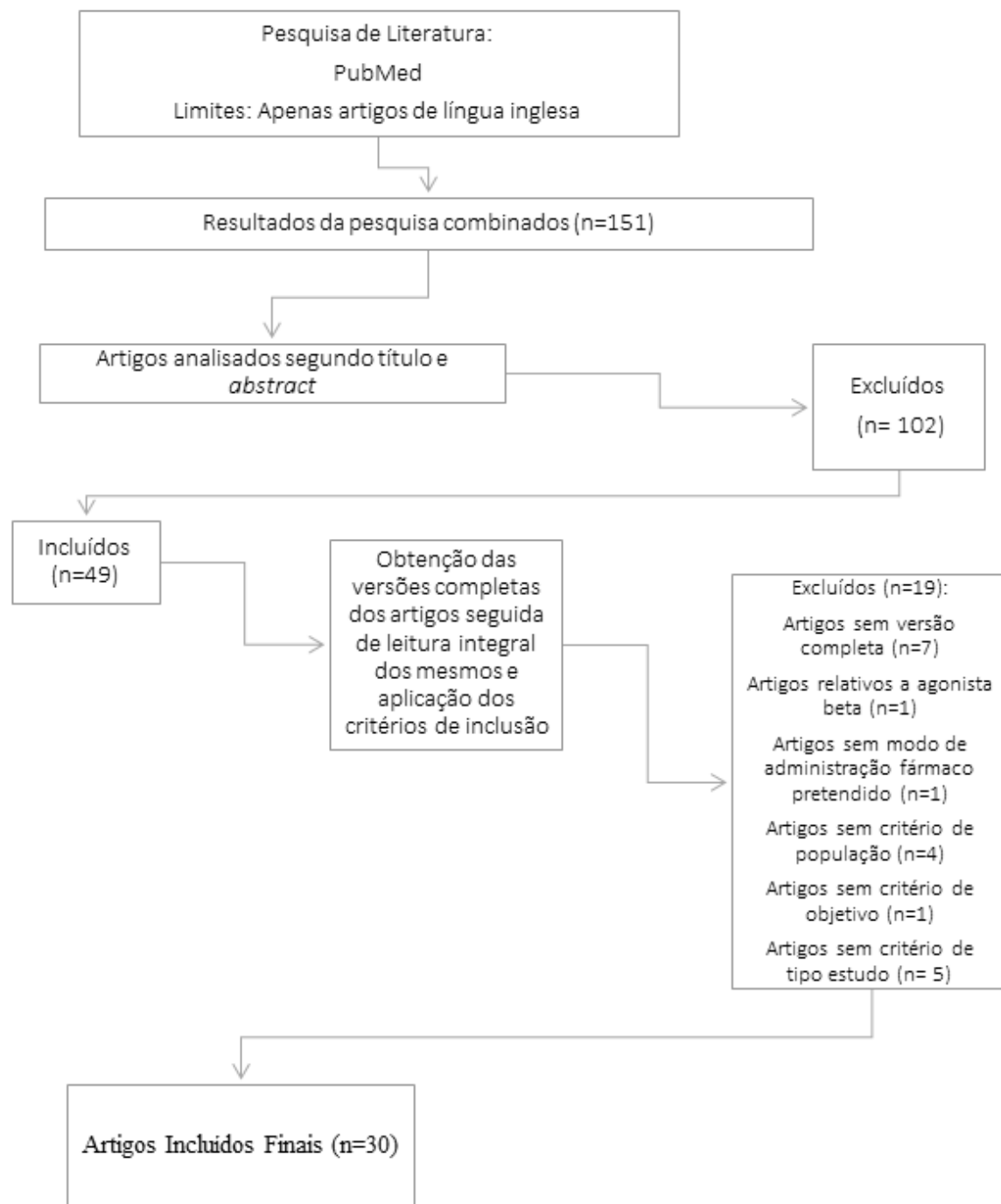


Figura 1- Diagrama de Fluxo

| Número e título | Ano | Tipo de estudo | Duração do estudo | Características dos participantes | Dimensão da amostra - Nº participantes | Idade média | Intervenções realizadas | Outcomes medidos | Resultados principais | Evidência |
|---|------|---|-------------------|---|--|---|---|---|---|--|
| Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population based nested case control study⁶ | 2017 | Estudo coorte | 11 anos | Indivíduos da população em geral com asma ativa e doenças cardiovasculares, ambas as patologias tratadas ativamente. | 35502 | 60,1 | Exposição a beta-bloqueantes orais cardioseletivos (atenolol e bisoprolol) e não seletivos (sotalol e carvedilol) - exposição aguda atual ou crônica atual (a doses diárias altas e médias a baixas) e não exposição. | Prescrição de corticoesteróides orais (exacerbação moderada); Hospitalizações ou morte por asma (Exacerbação grave). | Em relação à exposição a beta bloqueantes cardioseletivos não houve maior risco de exacerbação da asma (tanto moderada como grave) com a exposição aguda ou crônica ou com doses médias a baixas ou altas doses. Quanto aos beta-bloqueantes não seletivos, quando dados em altas doses levaram a um aumento significativo da taxa de exacerbações moderadas e graves com a exposição crônica. Com doses médias a baixas apenas ocorreu um aumento das exacerbações moderadas da asma com dose aguda sendo que a exposição crônica não se associou a aumento do risco de exacerbações de asma tanto moderadas como graves. | Os beta-bloqueantes cardioseletivos não têm risco significativo de exacerbações de asma moderadas ou graves, independentemente da dose ou duração do uso. Os não seletivos aumentam o risco de exacerbação moderada da asma quando iniciados com doses médias a baixas (exposição aguda) ou de exacerbação tanto moderada como grave quando usados cronicamente em altas doses. |
| Effects of intravenous and oral b-blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids⁷ | 2014 | Análise post-hoc de ensaio duplo-cego randomizado e controlado por placebo. | 6-8 semanas | Pacientes com asma persistente ligeira a moderada que fazem corticóides inalados. | 16 | 41,5 | Exposição a dose aguda de esmolol IV (cardioseletivo); propranolol oral (não seletivo) com tiotrópio (broncodilatador anticolinérgico) em dose aguda seguida de aumento gradual da dose (10, 20 e 80 mg); ou placebo. | Broncoconstrição (queda no FEV1 ou aumento do R5-resistência das vias aéreas total em 5 Hz); Controlo da asma (Questionário). | Relativamente ao beta-bloqueio com o esmolol IV em dose aguda (agente cardioseletivo) não ocorreram diferenças significativas no FEV1 nem no R5. Acerca do beta-bloqueio agudo com propranolol e tiotrópio (agente não seletivo e broncodilatador anticolinérgico) não ocorreram diferenças significativas no FEV1 e R5 3 horas depois da dose de 10 mg, quando comparado com o placebo correspondente. O aumento da dose sucessiva de propranolol (10, 20 e 80 mg) com o tiotrópio dado em simultâneo não desencadeou broncoconstrição. O controlo da asma após dose crônica de propranolol (80 mg) com tiotrópio não revelou uma diferença significativa quando comparado com o placebo. | Em pacientes com asma persistente ligeira a moderada, a dose aguda de esmolol IV não teve efeitos adversos significativos na função pulmonar. Não se verificaram alterações significativas no FEV1 e R5 depois da exposição à dose de 10 mg de propranolol com tiotrópio. Foi demonstrado que não ocorreu deterioração do FEV1 ou alterações significativas no R5 com o aumento gradual da dose de propranolol associado a tiotrópio. Também não ocorreu um pior controlo da asma com o propranolol e tiotrópio comparativamente ao placebo. Assim, a primeira dose e seu sucessivo aumento de propranolol com tiotrópio não teve nenhum impacto adverso na função pulmonar. |
| Prescribing of beta-adrenoceptor antagonists in asthma: an observational study⁸ | 2011 | Estudo coorte | Não especificado. | Pacientes com asma com medicação para a mesma nos últimos 2 anos. | 1527 | 18-40 anos ou mais de 40 anos se nunca tinham sido fumadores. | Exposição a beta-bloqueante oral (seletivo e não seletivo). | Incidência relativa de pacientes com asma ativa que receberam corticoesteróides orais após prescrição de beta-bloqueante. | Quanto aos pacientes que tiveram necessidade de recorrer a corticóides após a prescrição de beta-bloqueante, constatou-se que nas primeiras duas semanas que se seguiram à mesma prescrição 3 pacientes necessitaram desta medicação, nas semanas 2-4, 3 pacientes e nas semanas 4-8, 2,8 pacientes. Nenhuma diferença estatística foi encontrada na proporção de pacientes a que foram prescritos corticóides orais nas semanas que se seguiram a nova prescrição de beta-bloqueante. | Não houve maior número de pacientes a terem de usar corticóides orais no período que seguiu a introdução de novo beta-bloqueante relativamente ao número de doentes a quem tinham sido prescritos corticóides orais de alívio antes do início do estudo. |
| Topical beta-blockers in asthmatic patients-is it safe?⁹ | 2009 | Estudo coorte histórico | 3 anos | Pacientes com tratamento crónico tópico anti glaucoma e doença pulmonar obstrutiva (Grupo de pacientes estudado em conjunto: asmáticos e pacientes com DPOC). | 693 | 74,8 | Exposição a beta-bloqueantes tópicos: timolol (não seletivo) e betaxolol (cardioseletivo) | Internamentos ou idas à urgência. | Não houveram diferenças significativas em relação à idade, género ou local de residência entre os pacientes que estavam a usar beta-bloqueantes tópicos e aqueles que estavam a fazer outros fármacos anti-glaucomatosos que não beta-bloqueantes. 544 (78,5%) dos pacientes glaucomatosos com doença pulmonar obstrutiva foram tratados com beta-bloqueantes tópicos, sendo que destes apenas 169 (31,1%) receberam betaxolol e 395 pacientes (72,6%) foram tratados com o beta-bloqueante não seletivo timolol. O maior número de dias de internamento por 100 anos de tratamento anti-glaucomatoso foi com betaxolol (23,1 dias) e timolol (20,7 dias) comparado com uma média de 10,0 dias para os medicamentos tópicos anti-glaucoma não beta-bloqueantes. De modo semelhante estes fármacos apresentaram maior frequência de idas ao SU (7,3 e 6,1 idas em 100 anos de tratamento respetivamente, comparado | Os pacientes tiveram mais probabilidade de ir ao SU ou serem hospitalizados quando faziam beta-bloqueantes tópicos do que os que faziam terapêutica não beta-bloqueante para o glaucoma. |

| | | | | | | | | | | |
|--|------|--|-------------------|--|------------------------------|-------------------|---|---|--|---|
| | | | | | | | | | com média de 5 idas ao SU para os medicamentos não beta-bloqueantes). | |
| Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity ¹⁰ | 2009 | Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado. | Não especificado. | Pacientes internados com fatores de risco coronários e asma com marcação de cirurgia eletiva. | 60 (21 Mulheres e 39 Homens) | 59,8 | Exposição a beta-bloqueantes cardioseletivos (landiolol e esmolol) no perioperatório durante a intubação traqueal. | Broncoconstrição em resposta à intubação (presença de sibilos na auscultação) | Nenhum paciente em nenhum grupo apresentou sibilos antes da intubação. A intubação traqueal <i>per se</i> aumentou a incidência de sibilância em asmáticos. Mas não houve diferença significativa na incidência de sibilos entre estes grupos, indicando que os beta-bloqueantes esmolol e landiolol não tiveram efeitos adversos na hiperreatividade das vias aéreas durante a indução da anestesia. | Os beta-bloqueantes cardioseletivos podem ser usados com segurança no perioperatório de doentes com hiperreatividade das vias aéreas. |
| The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study ¹¹ | 2008 | Estudo piloto aberto e prospectivo. | 11 semanas. | Indivíduos com asma moderada | 10 | 34 | Exposição a dose sucessivamente maior (10, 20 e 40 mg) de nadolol (beta-bloqueante não seletivo). | Questionário de controlo de asma (ACQ Score), alteração no FEV1; PEFR; uso de medicação de alívio; pressão arterial e frequência cardíaca; PC20 metacolina. | Em 3 indivíduos, 10 mg foi a dose máxima que foi possível administrar, 4 indivíduos conseguiram chegar aos 20 mg de dose diária e outros 3 toleraram uma dose de 40 mg diária como dose máxima permitida, tendo sido relatados vários fatores que limitaram a continuação da dosagem escalada, entre eles, a PA, a FC, o uso de terapêutica de alívio e diminuições significativas do FEV1. Não ocorreram mudanças significativas com o tratamento crónico com o nadolol tanto no questionário de controlo da asma, no PEFR, no uso da terapêutica de alívio ou na PA. Ocorreu uma atenuação significativa e dose-dependente na hiperreatividade das vias aéreas em 8 de 10 indivíduos, sendo que tal se verificou em todos os 7 pacientes que toleraram a dose diária de 20 e 40 mg. Foi observada uma correlação positiva entre a dose do nadolol e a mudança no PC20 da metacolina. | A administração de doses sucessivamente maiores do beta-bloqueante não seletivo nadolol pode ser bem tolerado na maioria dos indivíduos com asma moderada, podendo ser benéfico quando administrado cronicamente. |
| Rates of Hospitalizations and Emergency Department Visits in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Taking beta-blockers ¹² | 2007 | Estudo coorte observacional retrospectivo. | 8 anos e 5 meses. | 2 grupos estudados: Um grupo para pacientes asmáticos e pacientes com asma e DPOC simultaneamente; outro grupo com pacientes apenas com DPOC e um grupo controlo. | 11592 | 62 | Terapia com beta-bloqueantes cardioseletivos (atenolol, metoprolol succinato e metoprolol tartrato, acebutolol, betaxolol e bisoprolol) e não-cardioseletivos (propranolol, carvedilol, labetalol, nadolol, pindolol, sotalol e timolol). | Taxas de hospitalizações e idas ao SU | Dos pacientes do estudo, 3062 estavam a fazer beta-bloqueantes cardioseletivos e 690 não seletivos. 7840 eram controlos. No grupo de pacientes com asma com ou sem DPOC concomitante, os beta-bloqueantes cardioseletivos foram associados a um risco relativo de 0,89 (95% IC 0,53-1,50) para hospitalizações e 1,40 (95% IC 1,20-1,62) para idas ao SU comparado com os controlos. Os beta-bloqueantes não-seletivos foram associados a um risco relativo de 2,47 (95% IC 1,37-4,48) para hospitalizações e 1,21 (95% IC 0,91-1,62) para idas ao SU. | O uso de ambos os beta-bloqueantes cardioseletivos e não seletivos aumentaram os internamentos e idas à urgência, em pacientes asmáticos e pacientes com asma e DPOC simultaneamente quando comparado com o grupo controlo. |
| Effectiveness of Beta-Blocker Therapy After Acute Myocardial Infarction in Elderly Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Asthma ¹³ | 2001 | Estudo retrospectivo não randomizado. | 8 meses. | Pacientes idosos (mais de 65 anos) com DPOC ou asma e EAM (grupos sem separação, estudados em conjunto) que: -não usavam beta-agonistas; -usavam beta-agonistas; -evidência de doença grave. | 115,015 | Não especificado. | Uso de beta-bloqueantes (não são especificados quais) depois de um EAM. | Mortalidade num ano e taxas de readmissões em 6 meses. | Dos pacientes estudados, 12,1% tinham asma ou DPOC mas não tinham prescrição de terapia com beta-agonistas; 5,2 % tinham DPOC ou asma e tinham terapia com beta-agonistas prescrita mas não de corticóides orais nem tinham sido internados com asma ou DPOC no ano anterior; 2,7% tinham DPOC ou asma e faziam corticóides orais ou tinham sido internados por DPOC ou asma no mesmo ano e os restantes 80% não tinham doença documentada nem uso de medicação para DPOC ou asma e não tinham sido internados por DPOC ou asma no ano antes da admissão por EAM. Depois do ajuste para fatores demográficos e clínicos, continuou a ser menos provável a prescrição de terapia com beta-bloqueantes nos pacientes com DPOC ou asma comparado com os pacientes sem doença pulmonar. Os beta-bloqueantes foram significativamente associados com um decréscimo da mortalidade num ano entre os pacientes sem DPOC ou asma, pacientes com DPOC ou asma sem prescrição de beta-agonistas e entre os pacientes com | A terapêutica com beta-bloqueantes depois de um EAM pode ser benéfica em pacientes com asma ou DPOC ligeiras mas esse benefício não é tão aparente nos casos mais graves. |

| | | | | | | | | | | |
|--|------|--|-------------------|---|----------------------------|----------|---|---|--|--|
| | | | | | | | | | DPOC ou asma com prescrição de beta-agonistas. Não se verificaram diferenças significativas na mortalidade num ano associada com os beta-bloqueantes entre os pacientes com DPOC grave ou asma. Nos modelos que ajustaram para a severidade clínica e demográfica não houve aumento significativo no risco de readmissão para os pacientes com asma ou DPOC, para pacientes com DPOC ou asma sem prescrição de beta-agonistas, para pacientes com DPOC ou asma com prescrição de beta-agonistas e para pacientes com DPOC grave ou asma. | |
| Comparison of the Effects of Single Oral Doses of Nebivolol and Celiprolol on Airways in Patients With Mild Asthma ¹⁴ | 2000 | Ensaio cruzado, duplo-cego, randomizado e unicêntrico. | 3 dias. | Pacientes com asma moderada. | 12 | 29,8 | Exposição aleatória a dose única de: - 5mg Nebivolol (cardioseletivo e modulador da produção exógena de NO); - 200 mg Celiprolol (cardioseletivo com propriedades agonistas beta2); - Placebo. | Índices espirométricos (FVC, FEV1 e taxa de fluxo expiratório forçado a 50% do FVC). FEV1 máximo usado para comparação de fármacos. | A administração de nebivolol e celiprolol mas não de placebo associou-se a um decréscimo no FEV1, no FVC e na taxa de fluxo expiratório forçado a 50% do FVC. A inalação do salbutamol, numa dose superior a 800 microgramas, melhorou significativamente o FEV1 mas os valores depois da administração do nebivolol e celiprolol foram menores que os valores iniciais. Ambos os beta-bloqueantes causaram mudanças iguais na FC, TA sistólica e diastólica. | Tanto o Nebivolol como Celiprolol provocaram uma diminuição ligeira no FEV1 e provavelmente não têm impacto clínico verdadeiro em pacientes com asma moderada. |
| Adverse effects of a single dose of (+)-sotalol in patients with mild stable asthma ¹⁵ | 1998 | Estudo cruzado, dose única, duplo-cego e controlado por placebo. | 6 dias. | Pacientes com asma moderada. | 16 | 38,8 | Exposição a doses de 300 mg de (+)-sotalol oral e 240 mg de (±)-sotalol oral (beta-bloqueante não seletivo). | Hiperreatividade das vias aéreas: PD20, FEV1, FC (frequência cardíaca) e testes hematológicos, urinários e bioquímicos. | Comparando com o placebo, o (+)-sotalol induziu um aumento significativo na hiperreatividade das vias aéreas e um significativo decréscimo no FEV1 mas não houve nenhuma mudança significativa na frequência cardíaca. Depois da administração do (±)-sotalol não houve nenhum efeito significativo na hiperreatividade das vias aéreas mas ocorreram descidas significativas no FEV1 e FC. Num indivíduo do estudo ambos (+)-sotalol e (±)-sotalol provocaram um decréscimo de 49% no FEV1 e noutro estes decréscimos foram de 20% e 18% respetivamente. | O (+)- sotalol pode não ser seguro em pacientes asmáticos. |
| Assessment of bronchial effects following topical administration of butylamino-phenoxy-propanolacetate, an ocualselective -adrenoceptor beta blocker in asthmatic subjects ¹⁶ | 1992 | Estudo cruzado randomizado e duplo cego em 3 períodos. | 3 dias. | Asmáticos com doença de gravidade ligeira e pressão intraocular normal. | 12 | 43 | Altas concentrações de BPPA (butilamino-fenoxi-propanol-acetato, um beta-bloqueante tópico ocualseletivo usado para reduzir a pressão intraocular), timolol (não seletivo) e placebo administradas bilateralmente até à broncoconstrição (queda de FEV1 de 23,33%). | Alteração do FEV1 e sGaw e curvas dose-resposta do timolol, BPPA e placebo | O timolol causou diminuições dose-dependentes no FEV1 e sGaw bem como sintomas clínicos e respiratórios adversos em todos os indivíduos. Nem o placebo nem o BPPA causaram uma alteração significativa no sGaw. Ocorreu uma diminuição no FEV1 não acompanhada por simultânea descida do sGaw em 4 indivíduos depois da administração de BPPA e em 5 depois do placebo. Como nenhum destes indivíduos mostrou sintomas clínicos adversos respiratórios estas diminuições no FEV1 não foram interpretadas como resultantes de broncoconstrição. | BPPA oftálmica não causa broncoconstrição nos asmáticos. Relativamente ao seu modo de ação, o BPPA tem uma maior margem de segurança comparativamente ao timolol e mesmo betaxolol. |
| Effects of celiprolol, a cardioselective betablocker, on respiratory function in asthmatic patients ¹⁷ | 1992 | Estudo cruzado duplo cego randomizado. | Não especificado. | Pacientes com asma estável moderada. | 10 (4 homens e 6 mulheres) | 31 ± 7,6 | - Dose única de celiprolol 400 mg (cardioseletivo e atividade agonista beta 2); <i>versus</i> - 20 mg bisoprolol (cardioseletivo); - 400 mg celiprolol + 40 mg propranolol (não seletivo); <i>versus</i> | Efeitos respiratórios: capacidade residual funcional, resistência das vias aéreas (Raw), taxa fluxo expiratório máximo, FEV1 e FVC. | Efeitos do celiprolol: Foi observado um efeito broncodilatador 180 minutos depois da administração de celiprolol. O sRaw diminuiu em 30% e ao mesmo tempo o FEV1 aumentou em 12% em relação ao seu valor inicial. Efeitos do bisoprolol: Não se verificou uma mudança significativa no sRaw ou taxa de fluxo expiratório forçado depois da administração de bisoprolol. Efeitos do propranolol: O sRaw não se alterou significativamente entre a administração do propranolol e passados 180 minutos da toma do fármaco. No entanto neste mesmo intervalo de tempo, o FEV1 diminuiu em 9%. | O celiprolol não provocou broncoconstrição, ocorrendo precisamente o oposto, ou seja, induziu broncodilatação. A prescrição de celiprolol pode ser feita com grande segurança em asmáticos com asma estável moderada. |

| | | | | | | | | | | |
|---|------|--|---------------------------------|--|----|--------------------------------|--|---|--|---|
| | | | | | | | - Placebo + 40 mg propranolol. | | Efeitos combinados do celiprolol e propranolol: A administração da combinação de celiprolol e propranolol não se associou a mudança no sRaw ou FEV1 entre o momento da toma e passados 180 minutos. | |
| Effects of dilevalol, a beta-adrenoreceptor antagonist with intrinsic sympathetic activity in asthmatic patient ¹⁸ | 1989 | Comparaçã o cruzada, duplo-cega, randomizad a. | Não especificad o. | Pacientes com asma não-atópica estável intrínseca, sem sinais de exacerbação. | 8 | 58,5 | Exposição a 100 mg de atenolol (cardioseletivo), 200 e 400 mg de dilevalol (não seletivo) e placebo antes e depois de infusão de terbutalina. | FVC, FEV1, FC, tremor muscular esquelético. | Tanto o atenolol como o dilevalol levaram ao decréscimo significativo de ambos FEV1 e FVC. Este decréscimo foi mais pronunciado depois do atenolol. Ambos os agentes diminuíram a PA sistólica e diastólica bem como a FC de um modo semelhante. A infusão da terbutalina levou a um aumento do FEV1 e FVC bem como taquicardia reflexa e tremor muscular. | O dilevalol não é um bom agente para usar em doentes com HTA com acentuada doença obstrutiva das vias aéreas. |
| Comparison of Respiratory Effects of Two Cardioselective Beta-Blockers, Celiprolol and Atenolol, in Asthmatics with Mild to Moderate Hypertension ¹⁹ | 1989 | Período inicial uni cego seguido de período duplo-cego randomizad o. | 12 semanas. | Pacientes asmáticos com hipertensão essencial ligeira a moderada. | 12 | 47,6 | Exposição a dose única de 400 mg de celiprolol (cardioseletivo com propriedades broncodilatadoras) ou 100 mg de atenolol (cardioseletivo) e tratamento em 4 semanas com doses variáveis. | Medições de FVC; FEV1; Pico de Fluxo Expiratório (PEF); Uso de inalador e scores de sintomas. | Depois de um período livre de agonista beta2 de 10 horas, a administração de 100 mg de atenolol foi associado a broncoconstrição, enquanto 400 mg de celiprolol não. A resposta à terapia com agonista beta 2 foi mantida com ambos os agentes. O controlo diário da asma com os beta-bloqueantes dados em 4 semanas, interpretado através dos registos de Pico de Fluxo Expiratório (PEF) do paciente, uso de inalador e scores de sintomas, não revelaram diferenças tanto com os fármacos usados quanto com o placebo. | Dose única de celiprolol não se segue de broncoconstrição em asmáticos não tratados e é um agente com maior margem de segurança que o atenolol. |
| The effects of dilevalol, metoprolol, and placebo on ventilatory function in asthmatics ²⁰ | 1988 | Comparaçã o cruzada, duplo-cega controlada por placebo e de 3 vias. | Não especificad o. | Pacientes com asma brônquica. | 16 | 39 | Exposição a 400 mg de dilevalol (não seletivo com atividade agonista beta 2), 200 mg metoprolol (cardioseletivo), placebo e interação com 160 e 480 microgramas de isoproterenol. | FEV1, FVC e MMEF. | Quando considerados os valores mais baixos registados durante as 2h de avaliação após a administração de fármaco, não houve diferença significativa da percentagem de mudança do FEV1 em relação aos valores iniciais, depois do placebo e depois do dilevalol com a diferença entre estes tratamentos não sendo estatisticamente significativa. Contudo, depois da toma de metoprolol, o FEV1 desceu 18,3%, um decréscimo significativamente diferente dos valores iniciais e dos efeitos do placebo apesar de não ser diferente comparativamente ao dilevalol. Depois da toma de metoprolol 44% dos pacientes mostraram um decréscimo do FEV1 ≥20% quando comparado com apenas 19% pacientes após dilevalol e 6% após administração do placebo. Os efeitos dos 3 tratamentos no FVC e MMEF foram qualitativamente similares àqueles observados no FEV1. Tanto o dilevalol como metoprolol inibiram similar e significativamente a resposta do isoproterenol quando comparado com placebo. Contudo, apesar de parcialmente inibido, o efeito do isoproterenol persistiu mais depois da toma de dilevalol que após o metoprolol. | Beta-bloqueio pode ser feito em pacientes asmáticos estáveis e o dilevalol é opção mais segura que o metoprolol. |
| Comparison of the airway response to eye drops of timolol and its isomer L-714,465 in asthmatic subjects ²¹ | 1987 | Estudo randomizad o duplo-cego | Não especificad o. | Indivíduos com asma ligeira que tinham broncoconstrição com gotas oculares de timolol. | 10 | 37 | Exposição a gotas oculares de L-414,465 (R-enantiómero do timolol – não seletivo) e timolol (não seletivo). | Resposta das vias aéreas: -Mudança no FEV1; -Condutância específica das vias aéreas (sGaw). | O L-714,465 e timolol causaram diminuições dependentes da dose no sGaw e FEV1 com o L714,465 sendo aproximadamente quatro vezes menos potente em causar broncoconstrição que o timolol. Concluiu-se que o L-714,465 não tem uma maior margem de segurança que o timolol. | O L-414,465 não tem uma maior margem de segurança em relação ao timolol e não oferece vantagem no uso clínico. |
| Assessment of the relative safety of the betablockers ICI 141,292 and atenolol in patients with | 1986 | 1ª Fase: Estudo piloto; 2ª Fase: Comparaçã o cruzada, | 1ª Fase: 1 dia; 2ª Fase: 1 dia. | Indivíduos com asma brônquica estável. | 12 | Não especificado (20-69 anos). | 1ª Fase: Exposição a doses sucessivamente maiores de ICI141, 292 (25, 50, 100 e 200 mg) – beta | Medições de FC; TA; TLC; VC; RV/TLC; FEV1; PEF; MEF50; V25; WOV; | Fase I do estudo: Duas horas depois da administração da dose mais alta (200 mg) de ICI 141,292 ocorreu redução de menos de 10% no FEV1 e PEF. Fase II do estudo: Ocorreu uma redução moderada a grave no FEV1, PEF e MEF50, indicando a presença de doença pulmonar obstrutiva. | Tanto o ICI141,292 como o atenolol não devem ser prescritos na asma brônquica ou prescritos com alguma precaução. |

| | | | | | | | | | | |
|---|------|--|--|--|---|--|---|--|---|---|
| bronchial asthma ²² | | randomizada e duplo-cega. | | | | | bloqueante cardioseletivo com atividade agonista parcial beta 1. 2ª Fase: Exposição a doses únicas de 200 mg IC141,292 e 100 mg de atenolol (cardioseletivo). | VTG/TLC; TLco. | Não houve diferença significativa entre os valores iniciais das variáveis de função pulmonar nos dois dias de examinação. Apesar da CV (capacidade vital) e V25 (taxa de fluxo expiratório máximo do volume residual + 25% do FVC) terem sido significativamente reduzidos depois do atenolol mas não pelo ICI 141,292, a diferença entre o efeito dos dois fármacos nestas variáveis não foi significativo. | |
| Comparative study of the respiratory effects of two beta1 selective blocking agents atenolol and bevantolol in asthmatic patients ²³ | 1986 | Comparaçã o cruzada, duplo-cega de doses únicas. | Não especificad o. | Indivíduos com asma estável sem outras doenças concomitantes. | 7 | 40,8± 4,8 anos. | Exposição a doses únicas de placebo, 400 mg de bevantolol (cardioseletivo) e 100 mg de atenolol (cardioseletivo). | Medições de FEV1, FVC e PEFR e FC. | Nenhum dos beta-bloqueantes teve efeito significativo no FVC quando comparado com placebo. Por outro lado, o FEV1 foi significativamente menor 2 e 3h depois do atenolol ou bevantolol mas não houve diferença significativa entre os efeitos dos dois fármacos no FEV1. A taxa do pico de fluxo expiratório foi reduzida pelo bevantolol mas não pelo atenolol. A inalação de fenoterol no final de cada sessão teste aumentou sempre a função pulmonar mas numa menor extensão depois do bevantolol que depois do placebo ou atenolol. Uma menor FC foi registada 2,3 e 4h depois do atenolol. O bevantolol pode ser ligeiramente menos seletivo que o atenolol. | Em geral, os beta-bloqueantes não estão isentos de atividade broncoconstritora nos pacientes asmáticos. Assim quando há necessidade de administrar um beta-bloqueante, o atenolol e o bevantolol são fármacos preferíveis na asma, mas devem ser feitos testes prévios dos seus efeitos ventilatórios no doente. |
| A comparative study on the ventilatory and haemodynamic effects of xamoterol and atenolol in asthmatic patients ²⁴ | 1986 | 1 dia de estudo uni cego (placebo) seguido de 2 dias de período duplo-cego randomizad o. | 3 dias. | Indivíduos com asma brônquica com reversibilidade do seu FEV1 de pelo menos 15%. | 11 | 36,6 | Exposição a doses únicas orais de placebo; atenolol 50 mg (cardioseletivo) e xamoterol 200 mg (cardioseletivo). | Função pulmonar (FVC, FEV1 e PEFR); FC e PA. | O xamoterol causou um aumento significativo na FC e PA sistólica, mudanças estas que são consistentes com atividade agonista adrenorecetor beta1 parcial deste fármaco. O atenolol induziu um significativo decréscimo no FEV1 e no FVC. Depois do xamoterol houve uma mudança não significativa no FEV1 e FVC. Não houve diferença significativa entre os efeitos do atenolol e xamoterol no FEV1 e FVC. A broncoconstrição induzida pelo atenolol 50 mg e xamoterol 200 mg foi completamente revertida pela inalação de terbutalina (agonista adrenorecetor beta 2), para uma dose cumulativa de 4,0 mg. | O atenolol 50 mg induziu uma clara broncoconstrição (diminuiu o FVC e FEV1). O xamoterol causou broncoconstrição (diminuição do FEV1) em 3 doentes mas outros pacientes com alta reversibilidade do FEV1 não mostraram uma diminuição da função pulmonar depois da administração deste fármaco. |
| Effects of high doses of celiprolol in asthmatic patients ²⁵ | 1986 | Estudo cruzado, duplo-cego, randomizad o e controlado por placebo. | Não especificad o. | Pacientes com asma de gravidade ligeira. | 16 | Não especificado (19-55 anos de idade). | Exposição a doses únicas de placebo; 400 e 600 mg de celiprolol (cardioseletivo e atividade agonista beta2) e 100 mg de atenolol (cardioseletivo). | Função pulmonar (FEV1 e MMEF). | Mudanças no FEV1 e MMEF depois de ambas as doses de celiprolol foram indistinguíveis dos efeitos do placebo, enquanto o atenolol causou uma redução significativa em ambas as medidas da função pulmonar. As várias doses de salbutamol, um fármaco simpaticomimético seletivo beta2, administrado em intervalos de 15 minutos começando 3 h depois de cada tratamento causaram broncodilatação. Os efeitos broncodilatatórios no geral deste tratamento combinado de beta-bloqueante e salbutamol na função pulmonar foi maior depois do celiprolol 600 mg, seguido por ordem pelo celiprolol 400 mg, placebo e atenolol. Nem o celiprolol 400 mg nem o 600 mg causaram broncoconstrição nem antagonizaram o salbutamol neste estudo de curta duração. | Ao contrário de 100 mg de atenolol, a dose mais alta de celiprolol não causou broncoconstrição. Assim, o celiprolol, mesmo o 600 mg, pode ter vantagem relativamente ao seu uso em doentes asmáticos com HTA e angina. |
| Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with asthma and propranolol sensitivity ²⁶ | 1985 | Estudo multicêntrico. | 2-4 semanas de placebo e 4 semanas de tratamento . | Pacientes asmáticos com HTA essencial moderada a média que tinham aumento significativo na obstrução das vias aéreas depois de dose única de propranolol oral. | 21 (Grupo labetalol) e 20 (Grupo hidroclorotiazida). | 54 (Grupo labetalol) e 59 (Grupo hidroclorotiazida). | Exposição a dose oral de placebo e doses orais únicas de labetalol (não seletivo) e hidroclorotiazida; exposição a doses sucessivamente crescentes (200-1200 mg/dia) durante 4 semanas. | Alterações no FEV1. | Dos 41 pacientes que entraram na fase de tratamento do estudo, 21 receberam tratamento com labetalol e 20 com hidroclorotiazida. Ocorreu uma descida significativa no FEV1 depois da administração de propranolol em ambos os grupos (labetalol e hidroclorotiazida). Os efeitos a curto prazo da terapia com labetalol e hidroclorotiazida foram avaliados pela comparação dos níveis de FEV1 duas horas antes e depois da administração da dose máxima de anti hipertensor na última visita. Duas horas depois da administração da mais alta dose de labetalol, o FEV1 médio foi 1,554 ml com um decréscimo de 1,5 % sendo que no grupo hidroclorotiazida o FEV1 médio decresceu apenas 1 ml (0,05%). Quanto aos efeitos a longo prazo dos 2 fármacos, verificou-se uma descida gradual no FEV1 de base no grupo labetalol. Ocorreu | Caso haja necessidade de usar um beta-bloqueante devido a falha em obter uma resposta satisfatória com agentes alternativos ou por intolerância do paciente, o labetalol pode ser recomendado sobre outros agentes beta-bloqueantes disponíveis atualmente, devido à sua eficácia e relativa segurança. Como há tendência para o FEV1 descer com doses sucessivamente maiores de labetalol, os pacientes com asma devem ser observados de perto com espirometrias e medições do <i>peak flow</i> nas primeiras semanas, enquanto a dose é ajustada ao controlo da TA. |

| | | | | | | | | | | |
|--|------|--|--------------------|--|----|--|---|--|--|--|
| | | | | | | | | | um aumento no FEV1 de base nos pacientes recebendo hidroclorotiazida. Apesar de ter havido um declínio do FEV1 médio inicial com doses aumentadas no grupo labetalol a mudança não foi significativa no grupo. | |
| Ventilatory effects of atenolol and bevantolol in asthma²⁷ | 1985 | Comparaçã o cruzada duplo-cega controlada por placebo. | 4 dias | Pacientes com asma brônquica | 6 | 27,6 ± 3,5 | Exposição a doses únicas de 400 mg de bevantolol (cardioseletivo) e 100 mg de atenolol (cardioseletivo). | FEV1, PEFR, MEF50 e MEF25. | <p>Ambos os beta-bloqueantes induziram descidas significativas na taquicardia induzida pelo exercício em comparação com placebo.</p> <p>O bevantolol 400 mg induziu uma redução do FEV1 de 1,07±0,26 L e no PEFR de 2,35± 0,69 L/seg., enquanto o atenolol e placebo não reduziram estes parâmetros. O MEF50 e MEF25 desceram significativamente depois de ambos os beta-bloqueantes mas a diminuição depois do bevantolol foi significativamente maior que depois do atenolol.</p> <p>O bevantolol diminuiu significativamente o PEFR depois do exercício, enquanto o FEV1 permaneceu igual. Não ocorreram diminuições significativas no MEF50 e MEF25 depois do exercício durante o placebo, bevantolol e atenolol.</p> <p>A inalação de terbutalina até uma dose de 2 mg melhorou significativamente todos os índices de função pulmonar medidos, mas com o bevantolol os valores após 2 mg de terbutalina inalada foram menores que os valores iniciais.</p> | O atenolol e o bevantolol têm diferentes efeitos nas vias aéreas em asmáticos e o efeito da broncoconstrição no exercício pode ser aumentada pelo beta-bloqueio. Para além disto, a dose de 100 mg de atenolol aparentou ser mais beta 1 adrenorecetor seletiva que 400 mg de bevantolol. |
| Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to betablockade²⁸ | 1984 | Estudo cruzado randomizad o uni-cego. | Não especificad o. | Pacientes com asma, bronquite e enfisema (Grupo I com doença fixa das vias aéreas e <20% de melhoria no FEV1 depois de salbutamol 5 mg e grupo II com obstrução reversível com > 20% de melhoria). | 16 | Não especificado. (Idades entre 21-74 anos). | Exposição a doses sucessivamente maiores de propranolol (não seletivo) e de metoprolol (cardioseletivo). | FVC e FEV1; presença de sibilância. | <p>Três pacientes no grupo II não completaram o estudo porque num ocorreu sibilância depois do propranolol 10 mg e metoprolol 37,5 mg; outro teve sibilância com propranolol 17,5 mg e metoprolol 37,5 mg e o outro doente teve sibilância ao propranolol 45 mg mas tolerou o metoprolol 187,5 mg. A sibilância respondeu em todos os casos a isoprenalina inalada. A resposta tanto a propranolol ou metoprolol foi imprevisível em pacientes com doença reversível. Quando a sibilância ocorreu neste grupo foi seguida de doses potencialmente subterapêuticas de cada fármaco. Apesar do metoprolol ser melhor tolerado, o benefício prático da cardioseletividade nesses pacientes com doença reversível das vias aéreas foi negligenciável.</p> | Os pacientes com obstrução fixa funcional e anatômica das vias aéreas parecem tolerar o bloqueio beta-adrenérgico dado que a diminuição dos índices de função pulmonar não foram muito exuberantes. Alguns indivíduos com obstrução variável das vias aéreas podem também tolerar o bloqueio beta-adrenérgico mas a resposta não é previsível e a variabilidade da resposta é potencialmente perigosa. |
| Ventilatory effects of beta 1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients²⁹ | 1984 | Estudo duplo-cego controlado por placebo. | 4 dias | Pacientes com asma brônquica, definida como obstrução das vias aéreas paroxismal, reversível e generalizada. | 8 | 39 | Exposição a bisoprolol 10 e 20 mg (cardioseletivo), metoprolol 100 mg (cardioseletivo) e placebo. | FEV1, VC, PEFR e FC. | <p>Ambos os beta-bloqueantes em todas as doses dadas causaram um decréscimo significativo no PEFR. A capacidade vital (CV) e FEV1 foram significativamente diminuídos apenas depois de 10 mg de bisoprolol. A inalação de terbutalina causou as mesmas melhorias significativas no FEV1 e PEFR durante o placebo tal como durante o bisoprolol 10 mg, bisoprolol 20 mg e metoprolol 100 mg. Os dois beta-bloqueantes causaram mudanças iguais na FC em repouso: a PA sistólica e diastólica diminuiu significativamente depois do bisoprolol 20 mg e metoprolol 100 mg mas não depois do bisoprolol 10 mg.</p> | Ambos os beta-bloqueantes causaram um aumento da broncoconstrição constatado pela diminuição do PEFR. A melhoria na função pulmonar depois da inalação de terbutalina foi similar para o bisoprolol, metoprolol e placebo. |
| Beta-blockers in bronchial asthma: effect of propranolol and pindolol on large and small airways³⁰ | 1983 | Estudo duplo-cego randomizad o. | 3 dias | Pacientes adultos asmáticos com média de duração da asma de 7 anos. | 11 | 31± 8 | Exposição a placebo, 40 mg de propranolol (não seletivo e praticamente sem atividade simpaticomimética intrínseca) ou 2,5 mg de pindolol (não seletivo com grande atividade simpaticomimética intrínseca) | FVC, PEFR, Raw, sGaw, Vmax50, ΔVmax50 viso-v, ciso-v, RV, TLC. | <p>Depois da administração de propranolol ocorreu broncoconstrição nas grandes e pequenas vias aéreas (este fármaco reduziu o sGaw e o PEFR significativamente). Por outro lado, o pindolol não produziu efeito significativo no sGaw ou PEFR mas os testes da função das pequenas vias aéreas mostraram uma broncoconstrição significativa. A ação broncodilatadora da terbutalina nas grandes vias aéreas foi diminuída depois do uso de ambos os fármacos.</p> | O pindolol tem um efeito broncoconstritor nas pequenas vias aéreas similar ao do propranolol e por isso não é seguro em asmáticos. A ação broncodilatadora da terbutalina nas vias aéreas de grande calibre é diminuída depois do pindolol e do propranolol. |

| | | | | | | | | | | |
|---|------|---|-------------------|---|----|------------|--|--|---|--|
| Comparison of the effects of single doses of atenolol and labetalol on airways obstruction in patients with hypertension and asthma ³¹ | 1983 | Estudo controlado por placebo e duplo-cego. | 3 manhãs. | Pacientes asmáticos com ou sem bronquite crônica subjacente e enfisema e com HTA. | 11 | 49,2 | Exposição a placebo, 100 mg de atenolol (cardioseletivo) e 300 mg de labetalol (bloqueador beta e alfa adrenoreceptor não seletivo). | PA, pulso e FEV1. | Ocorreu uma variabilidade considerável no grau de obstrução das vias aéreas e pressão arterial entre os dias de estudo. Todos os 3 tratamentos causaram um aumento na obstrução das vias aéreas às 2h com melhoria depois da inalação de salbutamol. A percentagem mediana de mudanças no FEV1, desde os valores de base mostraram resultados mais favoráveis para o atenolol que o labetalol. O labetalol produziu mais obstrução das vias aéreas comparado com o atenolol e placebo em pacientes recebendo terapia com corticoesteróides. | Apesar dos beta-bloqueantes não serem a primeira linha para tratar HTA em pacientes com obstrução das vias aéreas, o labetalol e o atenolol têm menor risco de causar uma exacerbação da asma. |
| Asthma and beta-blockers ³² | 1982 | Estudo cruzado uni-cego randomizado. | 3 semanas | Pacientes hipertensos com asma. | 14 | 55,7 | Exposição a placebo e a doses únicas e contínuas (3 semanas de tratamento) de atenolol 100 mg (cardioseletivo) e metoprolol 100 mg (cardioseletivo). | FC, FEV1, FVC, PFR, nº de exacerbações de asma, dias sem exacerbações de asma, nº de inalações de broncodilatador, grau de sibilância e dias com dispneia. | Os dois beta-bloqueantes causaram uma significativa diminuição da frequência cardíaca duas horas depois da sua administração. O atenolol levou a uma redução no FEV1 e FVC e uma descida não significativa no PFR. O metoprolol causou uma descida significativa no FEV1, FVC e PFR. O salbutamol levou a um aumento destes parâmetros para ambos os fármacos. O metoprolol comportou-se de uma maneira quase idêntica do que o atenolol em relação ao placebo. A média de PFRs ao longo das 3 semanas de tratamento foram menores com o metoprolol quando comparado com placebo ou com o atenolol. Ocorreram mais 54 exacerbações de asma com a administração de metoprolol que com o atenolol e a sua diferença foi significativamente estatística. O número de dias livres sem nenhuma exacerbação da asma foram semelhantes no placebo e atenolol e em menor número com o metoprolol. A sibilância (moderada, grave ou muito grave) ocorreu em 74% dos pacientes com o metoprolol e 50% com o atenolol. | Não ocorreram diferenças significativas entre os dois agentes quanto às doses únicas administradas. Relativamente às doses crônicas o atenolol causou menos problemas que o metoprolol no que diz respeito a número de exacerbações de asma, número de dias livres de exacerbações e a severidade da sibilância. Um doente hipertenso, com angina ou patologia disrítica com doença das vias aéreas obstrutiva coexistente deverá usar outros agentes que não os beta-bloqueantes. |
| Assessment of beta-adrenoreceptor antagonists in asthmatic patients ³³ | 1982 | Estudo cruzado duplo-cego. | 12 dias. | Pacientes com asma ligeira a moderada | 12 | 27,6 | Exposição ao pindolol 5 e 20 mg (não seletivo e com atividade agonista parcial); atenolol 50 e 200 mg (cardioseletivo) e propranolol 40 e 160 mg (não seletivo). | FEV1, MMEF, teste de histamina inalada, FC, tremor. | O pindolol foi o que causou menos alterações na espirometria de repouso. Este fármaco provocou um tremor significativo, inibiu a resposta das vias aéreas ao fenoterol e foi protetor em relação à histamina inalada. O atenolol 50 mg foi o único fármaco a permitir uma resposta das vias aéreas ao fenoterol semelhante ao placebo. O atenolol aumentou a reatividade aérea à histamina inalada. O propranolol 160 mg causou a maior redução nos parâmetros da espirometria e causou uma redução máxima na frequência cardíaca durante exercício físico. O propranolol causou uma maior reatividade à histamina inalada. | Neste estudo, constatou-se que o propranolol 160 mg pode ter mais efeitos respiratórios adversos que o atenolol 200 mg e pindolol 20 mg. Se um beta-bloqueante tiver que ser usado num asmático, um antagonista beta 1 seletivo com grau de atividade agonista parcial parece ser o ideal. |
| Influence of intrinsic sympathomimetic activity (ISA) during beta-adrenoceptor blockade in asthmatics ³⁴ | 1982 | Estudo randomizado. | Não especificado. | Pacientes com asma brônquica extrínseca. | 10 | 38,5 ± 8,3 | Exposição a placebo, propranolol 40 mg (não seletivo), pindolol 5 mg (não seletivo) ou metoprolol 50 mg (cardioseletivo). | FEV1 e PC20. | Depois da administração do pindolol e do metoprolol, as concentrações de histamina foram ligeiramente mas não significativamente menores que depois do placebo. Depois da administração do propranolol apenas foram necessários 3,16 mg/ml de histamina para reduzir o FEV1 para 20%. | O pindolol e o metoprolol não potenciam os efeitos broncoconstritores da histamina. O propranolol aumenta a reatividade à histamina inalada. |
| Beta-adrenergic blockade with pindolol (LB-46) in mild to moderate asthma ³⁵ | 1981 | Estudo cruzado duplo-cego. | Não especificado. | Pacientes asmáticos de gravidade ligeira a moderada. | 24 | 27,9 ± 10 | Exposição a placebo e 0,4 mg IV de pindolol (não seletivo). | FVC, FEV1, FEF25-75, Vmax50%, PEFR, sGaw. | Não houve diferença significativa na função pulmonar relativamente aos ensaios do placebo e do pindolol tanto na pós-infusão ou pós-exercício apesar de descidas significativas terem sido encontradas depois do exercício em ambos os grupos. | No grupo de pacientes estudados não ocorreu nenhum efeito adverso do pindolol mesmo durante o broncospasmo induzido pelo exercício físico. |

Tabela 1- Principais características e resultados dos estudos incluídos.

| Beta bloqueantes seletivos | Beta bloqueantes não seletivos |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Atenolol - 11 | Propranolol - 7 |
| Metoprolol - 6 | Pindolol - 5 |
| Celiprolol - 4 | Timolol – 4 (1 em tópico ocular) |
| Bisoprolol - 4 | Labetalol - 3 |
| Esmolol - 2 | Nadolol - 2 |
| Bevantolol - 2 | Sotalol - 2 |
| Betaxolol - 2 | Dilevalol - 2 |
| Nebivolol – 1 | Carvedilol – 2 |
| Xameterol - 1 | (±)-sotalol - 1 |
| IC141,292 - 1 | L-414,465 – 1 (tópico ocular) |
| Landiolol - 1 | |
| Acebutolol - 1 | |
| BPPA – 1 (tópico ocular) | |

Tabela 2- Beta-bloqueantes estudados e número de estudos em que foram incluídos nos 30 artigos.

| | Apenas uma dose n= 15 | Várias doses dadas em 1 ou 2 dias n = 1 | Combinação de doses únicas e várias doses n = 1 | Doses contínuas administradas cronicamente ao longo do tempo n = 1 | Combinação doses únicas e doses contínuas n = 4 |
|--|---|--|--|---|--|
| Beta-bloqueantes não seletivos | n = 3 ^{Ref. 15,30,35} | | | n = 1 ^{Ref. 11} | n = 1 ^{Ref.26} |
| Beta-bloqueantes cardioseletivos | n = 6 ^{Ref. 14,23,24,25,27,29} | | n = 1 ^{Ref. 22} | | n = 2 ^{Ref.19,32} |
| Beta-bloqueantes não seletivos + Beta-bloqueantes cardioseletivos | n = 6 ^{Ref. 17,18,20,31,33,34} | n = 1 ^{Ref. 28} | | | n = 1 ^{Ref.7} |

Tabela 3- Número de estudos para cada tipo de dose e beta-bloqueante estudados